

NATTEVAKTSARBEID OG ENDOTELDYSFUNKSJON

- en klinisk pilotstudie

Prosjektoppgave i medisin
Universitetet i Oslo, september 2007

Stud. med. Inger Johanne Zwicky Eide og André Hansesætre

Kull H02

Veileder: Professor dr. med. Torbjørn Omland
Akershus Universitetssykehus

Abstract

Background

Night shift work is a well established risk factor for cardiovascular disease. Endothelial dysfunction represents an early stage in the development of atherosclerosis. We investigated whether medical residents and fellows have reduced endothelial function immediately after two consecutive night shifts and whether this dysfunction is prolonged.

Method

We evaluated endothelial function in 12 doctors at three different timings, after two consecutive night shifts, 3-5 days after the last night shifts and on a regular work day with no night shifts the previous 7 days. To assess the endothelial function we assessed the degree of reactive hyperemia by peripheral arterial tonometry (RH-PAT). RH-PAT is a non-invasive method which measures the reactive hyperemia response in a finger after 5 minutes of forearm ischemia. The research subjects also filled out a questionnaire regarding other factors which might affect their endothelial function.

Results

The median RH-PAT ratio at baseline (PAT1) was 2.08 (25-percentile 1.60, 75-percentile 2.98), the morning after two consecutive night shifts (PAT2) 1.64 (1.39, 2.19), and 3-5 days later (PAT3) 1.77 (1.60, 2.71). The PAT2 was significantly reduced compared to the baseline ratio ($p=0.041$). There was no significant difference between PAT2 and PAT3 or between PAT1 and PAT3. However, the PAT3 values appeared to be intermediate between values at baseline and immediately following the night shift. Weight and systolic blood pressure were inversely correlated to PAT2 ($r=-0,606$ and $r=-0,621$). There was no significant correlation between PAT2 and other variables.

Conclusion

Endothelial function as measured by RH-PAT is significantly reduced immediately after two consecutive night shifts. Although not significant, the RH-PAT ratio 3-5 days after the night shifts tended to be lower than values at baseline. Further studies in larger populations of night shift workers are required to confirm these findings.

Innholdsfortegnelse

| | |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Abstract..... | 2 |
| Forord..... | 4 |
| Bakgrunn..... | 5 |
| Endotelets oppbygning og funksjon..... | 5 |
| Endoteldysfunksjon og aterosklerose..... | 7 |
| Risikofaktorer for endoteldysfunksjon..... | 7 |
| Bakgrunn og begrunnelse for valg av metode..... | 8 |
| Tidligere forskning rundt endotelfunksjon og nattevaktsarbeid..... | 11 |
| Mål for oppgaven..... | 12 |
| Metode..... | 13 |
| Forberedelse av studien..... | 13 |
| Gjennomføring av forsøkene..... | 13 |
| Studiedesign..... | 13 |
| Gjennomføringene av PAT-målingene..... | 14 |
| Statistisk analyse..... | 16 |
| Resultater..... | 17 |
| Beskrivelse av forsøkspopulasjonen..... | 17 |
| PAT-resultater..... | 18 |
| Diskusjon..... | 20 |
| Referanser..... | 23 |
| Vedlegg..... | 25 |

Forord

Nattarbeid er hyppig forekommende i dagens samfunn, ikke minst innen helsesektoren. Det er derfor av stor interesse å kjenne nærmere til hvilke helsemessige konsekvenser nattarbeid kan ha. Arbeid nattetid og søvnmangel utgjør en belastning både fysisk og psykisk, og psykologisk stress er assosiert med koronar hjertesykdom (1).

Dersom man kan dokumentere at nattlig skiftarbeid har en helseskadelig effekt utover den akutte effekten, vil dette ha stor vitenskapelig interesse ved å kaste lys over mulige mekanismer for den økte insidensen av hjerteinfarkt som man ser hos skiftarbeidere.

Forsøkene ble utført på assistentleger ved medisinsk avdeling på Akershus Universitetssykehus (AHUS) høsten 2006 og våren 2007. I materialet til denne oppgaven inngår de 12 første legene som har deltatt i studien. Studien er gjennomført med støtte fra AHUS. Sykehuset har bidratt med PAT-maskinen, forbruksmateriell, personale i form av bioingeniør og forskningssykepleier som har utført målingene, og veiledning fra professor. Studien vil fortsette videre, slik at dette materialet som inngår i denne oppgaven vil kunne fungere som en pilotstudie for videre forskning.

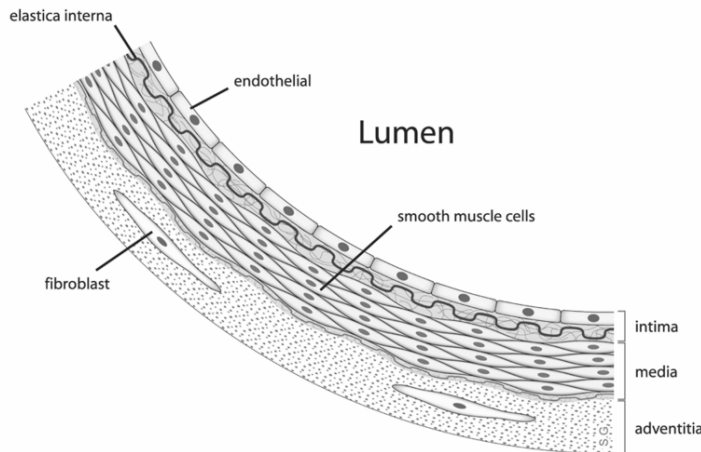
En viktig del av oppgaven har dreiet seg om å utforme metode og design for studien. Dette i tillegg til den praktiske gjennomføringen har tatt mye av tiden de to årene vi har arbeidet med prosjektet.

Det har vært veldig lærerikt for oss å ha vært med på hele prosessen fra idéstadiet til gjennomføring og avslutning av studien. Vi har fått mange nyttige erfaringer fra forskningen som er gode å ta med seg i videre arbeid. Vi vil med dette også benytte anledningen til å takke alle som har vært involvert i prosjektet, spesielt vår veileder professor dr. med. Torbjørn Omland, assistentlege Kristoffer Russell, forskningsykepleier Jacob Neuburger og bioingeniør Nina E. Samuelsen.

Bakgrunn

Endotelets oppbygning og funksjon

Endotelet består av endotelceller, er kun ett cellelag tykt og utgjør sammen med et tynt bindevevslag like under, intima, det innerste laget i en blodåre (figur 1). Utenfor intima ligger tunica media, som i arterier består av glatte muskelceller og elastiske fibere. Den ytterste delen av et blodkar er adventitialaget, som i hovedsak består av bindevev, men også inneholder nerver og blodkar til arterieveggen.



Endotelets overflateareal utgjør ca 280 m² i skjelettmusklene, og ca 90 m² i lungene hos et menneske. Denne store overflaten legger til rette for transporten av næringsstoffer og leukocytter fra blodet til vevet, overføringen av signalstoffer fra endotel til vaskulære glatte muskelceller, og endotelets effekter på det sirkulerende blodet (2).

Figur 1. Åreveggens anatomi

Vaskulær tonus og nitrogenmonoksidsekresjon

Endotelcellene bidrar til å regulere vaskulær tonus gjennom sekresjon av flere mediatorer som påvirker de glatte muskelcellene i media. Dette bestemmer kartertonus. Eksempler på vasodilatoriske stoffer som produseres av endotel er nitrogenmonoksid (NO), prostaglandiner og endotel-derivert hyperpolariserende faktor (EDHF). Endotelet produserer også vasokonstriktorer som endotelin, superoksid (O²⁻) og tromboksan (3).

Acetylkolin stimulerer endotel til å skille ut en vasodilatorisk substans som først ble kalt "endotelderivert relakserende faktor" (EDRF) (4), men som senere er blitt identifisert som nitrogenmonoksid. Den vasodilatoriske effekten av nitrogenmonoksid overstiger den direkte vasokonstriktoriske effekten av acetylkolin. Nitrogenmonoksid (NO) dannes kontinuerlig av endotel ved en lav basalproduksjon. NO diffunderer fritt og er en lipidløselig gass med mange effekter. Hovedfunksjonen til NO er å modulere basaltonus og mediere flowindusert vasodilatasjon. Dette skjer via hemming av kontraksjoner i blodårenes glatte muskelceller, og leder dermed til vasodilatasjon. Også noen inflammatoriske vasodilatorer, som bradykinin, virker ved å stimulere produksjon av NO. Foruten å hemme konstriksjon, hemmer NO også proliferasjon av myocytter (2).

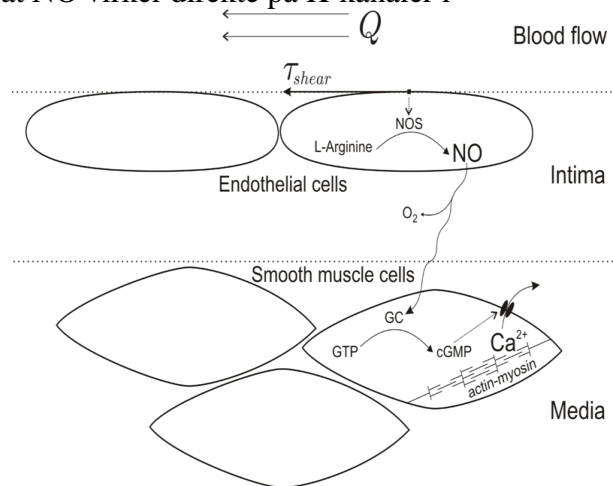
NO virker på blodplatene ved å hemme aggregasjon, og beskytter således årene mot trombose. NO inngår som en intermediær i signalkaskaden som lager åpninger mellom endotelcellene i venene ved inflammasjon. NO virker også på sin egen kjerne ved å hemme transkripsjonen av leukocytbindende adhesjonsmolekyler. Tap av den hemmende virkningen av NO på glatte muskelcellers proliferasjon, plateaktivering og leukocytadhesjon medvirker til aterosklerose.

Molekylær mekanisme for vasodilatasjon

NO diffunderer raskt fra endotelet til nærliggende glatte muskelceller, interagerer med guanylyl syklase, som katalyserer dannelsen av syklisk guanosin monofosfat (cGMP) (figur 2). cGMP aktiverer kinaser, som via fosforylering av proteiner leder til dilatasjon av blodårene.

En tilleggsmekanisme for vasodilatasjon er at NO virker direkte på K-kanaler i myocyttmembranen og gir hyperpolarisering.

Nitrogenoksid har en levetid i vevet på få sekunder, fordi det reagerer med et metabolsk derivat av oksygen, superoksid anion (O_2^-). NO må derfor dannes kontinuerlig. NO produseres av enzymet endotel nitrogenoksid syntetase (eNOS), som er bundet til innsiden av cellemembranen. eNOS spalter NO fra aminosyren L-arginin.



Figur 2. Shear stress, NO og vasodilatasjon.

Shear stress (skjærekrefter)

eNOS' aktivitet er kontinuerlig stimulert av shear stress (skjærekrefter). Shear stress er kraften blodet utgjør mot åreveggen når det strømmer forbi, og er sannsynligvis den viktigste stimulus for kontinuerlig basalproduksjon av NO. Shear stress kan økes med agonister som inflammasjonsmediatorer og acetylkolin (3).

Ved fysisk aktivitet vil økt shear stress grunnet økt gjennomstrømning av blod i den arbeidende muskulaturen, stimulere NO-produksjonen ytterligere. Dette gir flowindusert vasodilatasjon (5). Man tror at forbindelsesmolekyler mellom endotelet og basallamina, såkalte intergriner, sanser shear stress. Ved økt flow blir integrinene satt på strekk og aktiverer enzymer som igjen øker aktiviteten av eNOS (2).

Shear stress og reaktiv hyperemi

Reaktiv hyperemi er et fenomen som oppstår når blodet får strømme gjennom en arterie etter at blodstrømmen i denne har vært avstengt. Etter at avstengingen opphører kan man observere hyperemi, dvs. en økning av blodgjennomstrømning i arterien i forhold til normalt. Denne reaktive hyperemien er avhengig av shear stressmekanismen og NO-frigjøring fra endotelet (6).

Dersom endotelet har nedsatt funksjon, vil mindre NO frigjøres som respons på den brå økningen i shear stress som finner sted etter at karokklusjonen oppheves. Følgelig vil også arteriedilatasjonen bli mindre. Det er den NO-medierte eller endotelavhengige vasodilatasjonen vi har forsøkt å kvantitere i denne studien. Dersom stress og søvndeprivasjon fører til at mindre NO frigjøres fra endotelet som respons på shear stress etter okklusjonen, vil man få en mindre reaktiv hyperemi. Dette vil igjen gi en mindre pulsølge i fingrene, og dette kan vi måle ved en pletysmograf på fingertuppen som registrerer pulsamplituden.

Endoteldysfunksjon og aterosklerose

Den bakenforliggende årsaken til iskemisk hjertesykdom er aterosklerose. Det har de siste årene blitt klart at det første viktige steget i utviklingen av aterosklerose er en forstyrrelse av den normale fysiologien til endotelet, også kalt endoteldysfunksjon (7,8). Undersøkelser viser at denne prosessen begynner allerede i barneårene (9).

Utviklingen av aterosklerose er altså en langvarig og dynamisk prosess som ender med dannelsen av ateromatøse plakk. Plakket begynner som en subendotelial opphopning av LDL-kolesterol og fibrin fra plasma, samt skumceller. Skumcellene er lipidfylte makrofager som har vandret gjennom endotelet som monocytter. Senere vil prolifererende glatte muskelceller migrere inn i lesjonen, og dermed er plakket etablert.

NO har flere anti-aterogene egenskaper og lave nivåer av NO kan være medvirkende i ateromdannelsen. NO virker på glatte muskelceller og hemmer glatte muskelcellers vekst og migrasjon i cellekulturer. Gjennomsnittlig er NO-nivået lavere hos røykere som viser nedsatt NO-mediert vasodilatasjon (10). Dette gjelder også diabetikere. Begge disse er grupper spesielt utsatt for ateromdannelse.

Endotelmediert vasodilatasjon er sterkt hemmet i ateromatøse arterier. Dette indikerer at NO-nivået er lavt, selv om NOs nedbrytningsprodukt nitritt er normal/forhøyet. Dette kan skyldes økt nedbrytning av NO av superoksidradikaler. Superoksid dannes av flere oksidaser i cellemetabolismen. Superoksid dismutase, et enzym som fjerner superoksidradikaler, bedrer den endotelmedierte vasodilatasjonen i ateromatøse årer. For høy superoksidproduksjon kan således redusere nivået av NO og den beskyttende effekten mot aterogenese (2).

Risikofaktorer for endoteldysfunksjon

Endotelfunksjonen er dynamisk, og påvirkes av mange forskjellige faktorer. Som et eksempel varierer den med menstruasjonssyklus og reduseres postmenopausal (11). Flere studier har også vist at endotelfunksjonen endres etter måltider (12).

De fleste veletablerte risikofaktorer for utvikling av aterosklerose er blitt assosiert med endoteldysfunksjon (13). De mest betydningsfulle av disse omfatter hypertensjon, hyperlipidemi, røyking, diabetes mellitus og aldring. Videre er det identifisert en rekke nye faktorer som påvirker endotelet. Dette gjelder overvekt, inflammasjon, infeksjon, mentalt stress, hyperhomocysteinemi samt genetisk predisposisjon.

I tillegg viser noen studier at risikoen for å utvikle endoteldysfunksjon øker med antallet risikofaktorer tilstede (14,15). Alt i alt bestemmes endotelfunksjonen av summen av alle risikofaktorer og beskyttende faktorer (16).

Nedenfor vil vi gå igjennom noen av faktorene som er av spesiell relevans til oppgaven vår.

Psykologisk stress

Mentalt stress fører til aktivering av det sympatiske nervesystem, hypotalamus-hypofyseaksen og renin-angiotensinsystemet (17). Frigjøring av stresshormoner som katekolaminer, kortikosteroider, glukagon og veksthormon fører til økt kardiovaskulær aktivering, endotelskade og immunaktivering, blant annet ved at adhesjonsmolekyler fanger opp

betennelsesceller som vandrer gjennom arterieveggen. Disse fenomenene er sentrale deler av patogenesen for aterosklerose, og i tråd med dette er det vist at psykisk stress kan gi forbigående nedsatt endotelfunksjon hos mennesker (18,19,20). Søvnmangel er en betydelig form for psykologisk stress og skiftarbeid har tidligere vist seg blant annet å være assosiert med økt risiko for hjerteinfarkt hos kvinner (21) og annen kardiovaskulær sykdom (22).

Røyking

Røyking er kjent som en av de viktigste modifiserbare risikofaktorene for utvikling av aterosklerose. Allerede i 1993 studerte Celermajer et al (23) endotelavhengig dilatasjon målt ved ultralyd av a. brachialis i 200 friske unge voksne. I denne studien viste det seg at endotelfunksjonen var nedsatt hos røykere, og at denne effekten var doseavhengig og potensielt reversibel. I en studie fra 1996 (24) ble det påvist at dette også gjelder passiv røyking hos ikke-røykere.

Mekanismen for hvordan sigarettøyking påvirker endotelet er ikke fullstendig klarlagt. Det er imidlertid vist at nikotin i seg selv har en akutt effekt på endotelfunksjon. I en studie (25) fant man at inntak av ren nikotin førte til redusert reaktiv hyperemi målt ved ultralyd av a. brachialis. Røyking av en sigarett førte til ytterligere redusert endotelfunksjon, noe som tyder på at det er flere stoffer, blant annet frie radikaler, som medvirker til dette.

Koffein

Det er ikke gjort mye forskning på effekt av koffein på endotel, men noen studier har vist at inntak av koffein kan gi en akutt og kortvarig påvirkning av endotelfunksjon (26,27). Disse studiene viser at reaktiv hyperemi målt ved ultralyd av a. brachialis henholdsvis reduseres kort tid etter inntak av koffein og øker ved avhold fra koffein. En tredje studie viser at endotelfunksjonen er normal 2 timer etter kaffeinntak, noe som tyder at effekten av koffein er kortvarig (28).

Bakgrunn og begrunnelse for valg av metode

Endo-PAT

I denne studien har vi brukt perifer arteriell tonometri (PAT) for å måle endotelfunksjon. Denne metoden er en ikke-invasiv teknikk for å måle reaktiv hyperemi i fingrene. Reaktiv hyperemi induseres ved å stenge av blodtilførselen til underarmen ved hjelp av en blodtrykksmansjett på overarmen. Man registrerer pulsølgeamplituden i fingrene før, under og etter avklemming.

Regulering av sirkulasjon i fingrene

Ved bruk av denne metoden er regulering av blodstrømmen i fingrene sentral. Spesielt for sirkulasjonen i fingrene er tilstedeværelsen av en rekke arteriovenøse anastomoser i tillegg til nutritive kapillærsenger. På grunn av disse anastomosene er det stor variasjon i mengden blodgjennomstrømming i fingrene. Anastomosene står i all hovedsak under regulering av det sympatiske nervesystemet, og NO spiller her bare en liten rolle i regulering av hvileblodstrøm. Likevel er det vist at NO frigjøres som respons på reaktiv hyperemi og i stor grad er ansvarlig for denne vasodilatasjonen. Dermed kan PAT brukes som mål på endotelfunksjon (29).

Beskrivelse av utstyret

Utstyret vi har brukt, kalles Endo-PAT (Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israel). Det består av to fingerprober som er tilkoblet et apparat som styrer trykket i probene og registrerer data fra

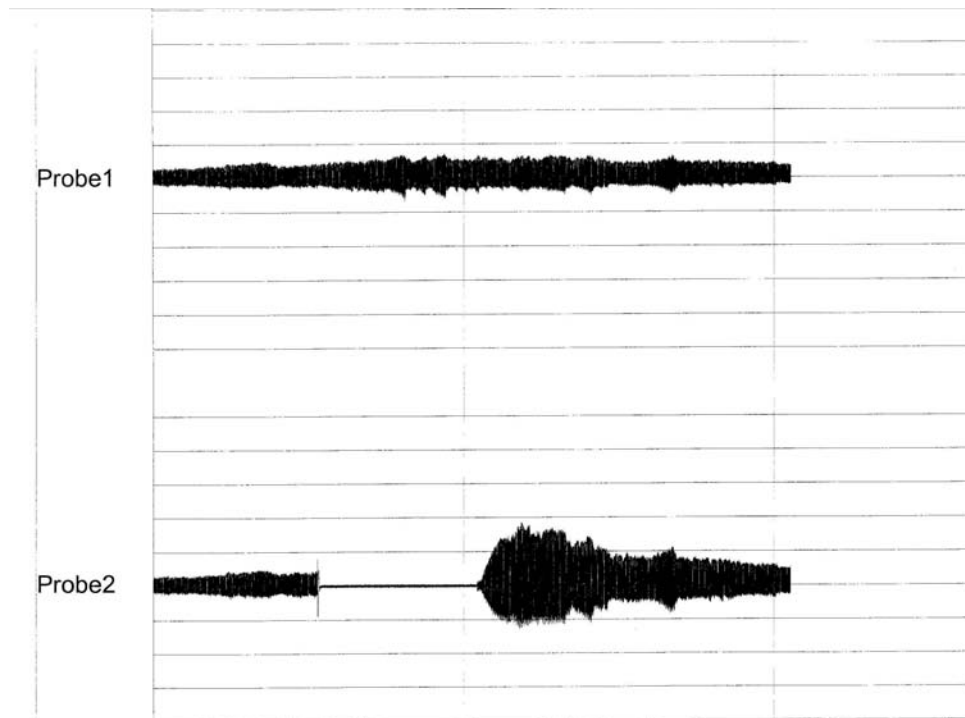
dem. Dette apparatet er igjen koblet til en datamaskin med programvare som behandler disse registreringene ved hjelp av opplysninger om forsøkspersonene som legges inn på forhånd, så som alder, kjønn og diastolisk blodtrykk. Man kan ved hjelp av dataprogrammet gjøre de nødvendige beregninger, samt få laget diagrammer og kurver.

Fingerprobene består av et hardt skall foret med latex. Dette latexforet kan fylles med luft. Når man gjør dette, dannes et trykk mot fingeren. Trykket er nær det diastoliske trykket og jevnt fordelt på fingeren. Slik motvirkes venøs stase som kunne ha utløst vasokonstriksjon via venoarterioler reflekse. Videre hindres lokal distensjon av venene på grunn av økt venøst trykk i overarmen når blodtrykksmansjetten er oppblåst. I tillegg vil et slikt mottrykk redusere spenningen i arterieveggen slik at denne blir mer bevegelig. Dermed blir utstyret mer sensitivt. At latexforet blåses opp, gjør også at proben sitter fast på fingeren.

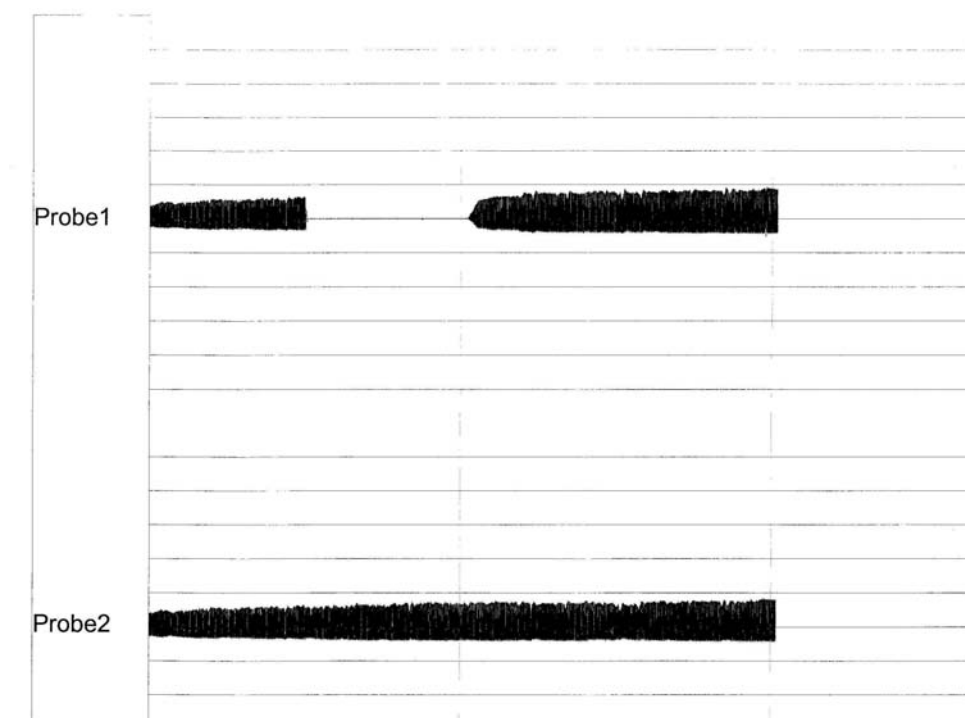
RH-PAT-ratio

For å få et konkret mål på endotelfunksjon, ser man på pulsbølgeamplituden før og etter avklemming av blodtilførselen til fingeren (figur 3 og 4). Etter avklemming vil man ved normal endotelfunksjon få en reaktiv hyperemi (dvs. økt pulsbølgeamplitude) grunnet frigjøring av NO som svar på shear stress mot endotelet når blodet begynner å strømme gjennom årene igjen. Man kan på grunnlag av dette regne ut en ratio mellom pulsbølgeamplituden før og etter avklemming, og på den måten få uttrykt endotelfunksjonen med en tallverdi. Denne ratioen kalles reaktiv hyperemi PAT-ratio (RH-PAT-ratio). Avklemmingen skjer ved hjelp av en blodtrykksmansjett som festes på den aktuelle overarmen og blåses opp til all blodtilførsel til underarmen er okkludert.

Målingen gjøres på forsøkspersonens dominante arm. For å korrigere for systemisk påvirkning, bruker man den andre armen som kontroll. RH-PAT-ratioen regnes ut som gjennomsnittsamplituden etter at avklemmingen av blodtilførselen opphørte dividert med amplituden før avklemming (det vil si baseline-verdien). Deretter normaliseres RH-PAT-ratioen fra forsøksarmen mot kontrollarmen.



Figur 3. Normal Endo-PAT-kurve. Probe 1 er kontrollarmen, probe 2 forsøksarm. Utslaget på probe 2 etter avklemming er større enn utslaget før avklemming, dette som et tegn på reaktiv hyperemi.



Figur 4. Endoteldysfunksjon. Amplituden øker ikke etter avklemming.

Hvorfor er PAT en nyttig metode å bruke?

Gullstandarden for å måle koronar endotelfunksjon er av mange ansett å være infusjon av acetylkolin (en endotelavhengig vasodilatator) i koronararteriene via et kateter (30). Fordelen

med denne metoden er at man får et direkte mål på koronarkarenes endotelfunksjon. Det er imidlertid en del risiko forbundet med metoden i og med at det er en invasiv metode på linje med koronar angiografi. Det er også en dyr og tidkrevende metode. Derfor har det etter hvert blitt utviklet forskjellige noninvasive metoder. Felles for disse er at man da ikke har direkte tilgang på koronararteriene, men måler endotelfunksjonen i perifere blodårer. Dette har vist seg å korrelere med koronar endotelfunksjon (31,32). Den mest brukte ikke-invasive metoden har til nå vært ultralydmåling av a. brachialis. Prinsippet for denne metoden ligner det for Endo-PAT – man induserer reaktiv hyperemi i armen og ser på hvordan diameteren i a. brachialis endres. En betydelig ulempe med denne metoden er at den er svært operatørvhengig, og det kan være vanskelig å få reproducerbare data. Andre ulemper er at resultatene ikke justeres for endringer i systemisk sirkulasjon under undersøkelsen.

Endo-PAT er en relativt ny metode. Den måler altså endotelfunksjon i perifer sirkulasjon i form av evne til dilatasjon ved reaktiv hyperemi. I tillegg til å være en ikke-invasiv metode, er den veldig lite operatørvhengig. Så lenge man standardiserer forholdene rundt målingene, som romtemperatur og støynivå, er det mulig å få godt reproducerbare resultater. Det er også en rask og trygg metode. Endo-PAT har til nå kun blitt brukt i forskningssammenheng, men har potensiale til å bli et nyttig hjelpemiddel i evaluering av endotelfunksjon i klinikken.

Tidligere forskning rundt endotelfunksjon og nattevaktsarbeid

Det er gjort mye forskning på nattevaktsarbeid generelt, men kun to små studier har tidligere sett på endotelfunksjon hos leger som jobber nattevakt (33,34). I disse studiene ble reaktiv hyperemi evaluert med ultralyd av a. brachialis, og endotelfunksjonen ble målt ved to anledninger, morgenen etter nattevakt og på en vanlig arbeidsdag. Amir et al (33) inkluderte 30 friske leger, både indremedisinere og kirurger, mens det i den andre studien (34) kun var inkludert 15 friske kardiologer. Amir et al har korrigert for koffeininntak, antall timer sovet i løpet av vekten, vanskelighetsgraden på vekten og for hvor mange år forsøkspersonene har jobbet nattevakter. Det er ikke registrert om forsøkspersonene brukte nikotin i løpet av vekten, bare om de røykte til vanlig. Garcia et al har imidlertid ikke registrert noen variabler utover blodtrykk og puls. I begge studiene konkluderes det med at endotelfunksjonen er nedsatt morgenen etter nattevakt sammenlignet med på en vanlig arbeidsdag. I og med at endotelfunksjonen bare ble målt rett etter vakt, kunne de ikke si om påvirkningen var vedvarende. Amir et al antydte at endoteldysfunksjonen skyldtes søvnmangel i seg selv siden de som sov minst i løpet av vekten hadde dårligst funksjon, mens reduksjonen ikke var korrelert med vanskelighetsgraden på vekten som mål på stress.

Mål for oppgaven

Formålet med denne oppgaven er å evaluere effekten søvnmangel har på endotelfunksjon.

Hovedmål

Å finne ut om endotelfunksjonen, målt ved PAT, er redusert like etter og 3-5 dager etter nattevakt.

Delmål

Å finne ut hvilke faktorer som eventuelt påvirker endotelfunksjonen i forbindelse med nattevakt.

Kommentar

Det er mange faktorer påvirker endotelfunksjon og som virker som risikofaktorer for hjerte- og karsykdom. Det er for eksempel koffein, nikotin, høyt blodtrykk og høy vekt/BMI. Det er også vist at psykologisk stress reduserer endotelfunksjonen. Vi har derfor i denne studien forsøkt å justere for disse faktorene for å få et inntrykk av om det er søvnmangelen i seg selv som forårsaker endoteldysfunksjon.

Metode

Forberedelse av studien

Høsten 2005 søkte vi Regional Etisk komité og Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste (NSD) og fikk godkjent prosjektet. Vi skrev også et informasjons- og samtykkebrev som forsøkspersonene måtte lese og underskrive. Slik kunne de sette seg inn i hva studien gikk ut på, om eventuell risiko forbundet med forsøkene og få informasjon om lagring av data, anonymisering og om vår taushetsplikt.

Gjennomføring av forsøkene

Utvelgelse av forsøkspersoner

12 assistent- og turnusleger ved Medisinsk avdeling, Akershus Universitetssykehus var med i studien. Både kvinner og menn ble inkludert. Personene skulle ikke ha diabetes eller kjent koronarsykdom, og ikke bruke noen faste medisiner utover perorale antikonsepsjonsmidler. Gravide ble ikke inkludert i studien. Fordi fingerprobene inneholder latex, kunne heller ikke personer med latexallergi delta.

Studiedesign

Endotelfunksjonen ble målt ved hjelp av Endo-PAT om morgenen på fastende forsøkspersoner ved tre anledninger:

- 1) morgenen etter to etterfølgende nattevakter (for å evaluere akutt effekt på endotelfunksjon)
- 2) 3-5 dager etter nattevakt (for å se om endotelfunksjonen eventuelt normaliserte seg eller om det var en mer varig effekt)
- 3) etter minst syv nattevaktsfrie dager

Under "forsøksnatten" hadde forsøkspersonene hele tiden påkoblet en ambulatorisk blodtrykksmåler som registrerte blodtrykk og pulsfrekvens en gang i timen. Dette som et objektivt mål på stressnivå under vekten. Etter nattevakten fylte forsøkspersonen også ut et spørreskjema (se vedlegg) hvor man ønsket å få frem faktorer som er kjent at påvirker endotelfunksjonen, slik at disse kunne korrigeres for. Det innefattet:

- arbeidsbelastning i løpet av vekten:
 - o antall nye pasienter
 - o antall alvorlig syke pasienter
 - o antall gjenopplivninger
- inntak av koffein
- inntak av nikotin
- antall timer personen sov i løpet av vekten
- antall timer personen sov natten før vekten
- selvopplevd stressnivå på vekten ved hjelp av en visuell analog skala (VAS)
- selvopplevd stressnivå før de gikk på vakt ved hjelp av VAS
- selvopplevd stressnivå i sin egen livssituasjon i forsøksperioden ved hjelp av VAS

I tillegg ble det tatt blodprøver ved alle forsøksstidspunktene med tanke på inflammasjonsmarkører, markører for endotelcelleaktivering, oksidativt stress, nevroendokrin aktivitet og koagulasjon. Disse prøvene er foreløpig frosset ned, og har ikke blitt analysert i forbindelse med denne pilotstudien.

Gjennomføring av PAT-målingene

Før registreringen startet, ble personens forsøksnummer, alder, kjønn, høyde, vekt og blodtrykk lagt inn i dataprogrammet. Det ble også tatt EKG av personene for å utelukke eventuell uoppdaget hjertesykdom.

Forsøkene ble utført i et termoneutralt rom med dempet belysning. Forsøkspersonene fikk på seg hørselsvern for ikke å forstyrres av eventuell støy. Forsøkspersonene lå på en seng med armene støttet opp av puter. På forsøksarmen (den ikke-dominante armen) ble det festet en blodtrykksmansjett på overarmen. Det ble anbrakt en fingerprobe på pekefingeren på hver hånd. For å holde fingrene fra hverandre, ble en skumgummiring tredd inn på langfingeren. Ledningen til proben ble teipet fast på hånden, og forsøkspersonene ble instruert i å ligge helt stille, siden bevegelse forstyrrer signalene. De fikk også beskjed om at det var tillatt å sovne under forsøket (figur 5-7).



Figur 5. Endo-PAT med fingerprober.



Figur 6. Koblet opp til Endo-PAT. Venstre arm med blodtrykksmansjett er forsøksarmen, høyre arm er kontrollarm. Øreklokkene er for å unngå at forsøkspersonen blir forstyrret av brå lyder.



Figur 7. Fingerproben.

Registreringen ble gjort over 19 minutter. Først ble baseline-verdien målt i 7 minutter. Deretter ble blodtrykksmansjetten blåst opp til 60 mmHg over personens systoliske trykk eller

minst til 200 mmHg. Dermed ble blodtilførselen til underarmen okkludert. Etter 5 minutters okklusjon, deflaterte man raskt mansjetten. Deretter fortsatte registreringen i ytterligere 7 minutter.

Statistisk analyse

Dataene oppgis som median med 25- og 75-percentilene i parentes. Spearmans rangkorrelasjonstest (ikke-parametrisk) ble brukt for å påvise korrelasjoner mellom de forskjellige PAT-verdiene og andre parametre. For å sammenligne to observasjoner innen en gruppe, brukte vi Wilcoxon Rang Sum Test. Alle statistiske analyser ble utført ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS. P-verdi $< 0,05$ ble ansett som statistisk signifikant.

Resultater

Beskrivelse av forsøkspopulasjonen

12 personer, derav 7 kvinner og 5 menn, deltok i studien (tabell 1). Alle gjennomførte forsøkene. Median alder var 30 år (27,25, 32,75), høyde 1,76 meter (1,72, 1,81), vekt 70,5 kg (63,8, 82,3) og hvileblodtrykk 121/84 mmHg (119/80, 136/93).

Tabell 1. Beskrivelse av forsøkspopulasjonen

| | N | Median | Spredning |
|------------------------------|----------|---------------|------------------|
| Forsøkspersoner | 12 | | |
| Menn/kvinner | 5/7 | | |
| Alder (år) | | 30 | 25-38 |
| Høyde (m) | | 1,76 | 1,60-1,92 |
| Vekt (kg) | | 70,5 | 50-89 |
| Systolisk blodtrykk (mm Hg) | | 121 | 112-145 |
| Diastolisk blodtrykk (mm Hg) | | 84 | 74-98 |

Arbeidsbelastning

I løpet av nattevakten tok legene i mot 8 nye pasienter (6, 9), hvorav 2 var alvorlig syke (1,25, 4) (tabell 2). De ble tilkalt til posten for å se til alvorlig syke pasienter 1 gang (0, 3).

Inntak av koffein og nikotin

7 personer (58,3 %) drakk kaffe i løpet av vekten, hvorav hver drakk 4 kopper (1,2, 4,3). 4 personer (33,3 %) drakk koffeinholdig cola. Hver av disse drakk 1,5 halvlitersflasker (1, 2). Ingen drakk te. Det var 4 personer (33,3 %) som inntok koffein mindre enn 2 timer før forsøkene ble gjennomført.

4 personer (33,3 %) brukte snus. Blant disse var medianen for antall priser de brukte i løpet av vekten 6 (1, 8). To personer (16,7 %) brukte snus mindre enn 2 timer før forsøkene ble gjennomført. Ingen av forsøkspersonene røykte i løpet av vekten.

Søvn

Medianen for antall timer søvn den enkelte lege fikk i løpet av vekten var 0 timer (0, 2,75).

Stress

Selvopplevd stressnivå på vekten målt på en visuell analog skala (der 0 er lavest mulig stressnivå og 10 høyest), ble oppgitt som en median på 5,0 (2,2, 6,0). Selvopplevd nivå av stress knyttet til egen livssituasjon i tiden for forsøket ble oppgitt som median 2,9 på visuell analog skala (1,8, 6,3).

Tabell 2. Registrerte variabler

| Variabler | | n | Median | Spredning |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------|---------------|------------------|
| <i>Koffein</i> | Kaffe inntatt under vakt (kopper) | | 0,75 | 0-8 |
| | Te inntatt under vakt (kopper) | | 0 | 0 |
| | Cola inntatt under vakt (0,5 liter) | | 0 | 0-2 |
| | Inntak av koffein mindre enn 2 timer før PAT-måling | 4 | | |
| <i>Nikotin</i> | Fast bruk av snus | 4 | | |
| | Bruk av snus under vakt (priser) | | 0 | 0-8 |
| | Inntak av snus mindre enn 2 timer før PAT-måling | 2 | | |
| | Fast bruk av sigaretter | 0 | | |
| | Bruk av sigaretter under vakt (sigaretter) | | 0 | 0 |
| <i>Søvn</i> | Søvn under vakt, antall timer | | 0 | 0-4,5 |
| <i>Stress/ arbeidsbelastning</i> | Oppgitt stressnivå på vakt, skala fra 0-10 | | 5,0 | 0,0-8,0 |
| | Oppgitt stressnivå i livet på forsøktidspunkt, skala fra 0-10 | | 2,9 | 0,8-7,0 |
| | Antall nye pasienter tatt i mot på vakt | | 8 | 4-10 |
| | Antall alvorlig syke pasienter i løpet av vakt | | 2 | 0-9 |
| | Antall ganger til legen ble tilkalt til posten i løpet av vekten | | 1 | 0-5 |

PAT-resultater

RH-PAT-ratio morgenen etter nattevakt (PAT2) var 1,64 (1,39, 2,19) (tabell 3). 3-5 dager senere (PAT3) var den 1,77 (1,60, 2,71). I nullfase (PAT1) var RH-PAT-ratio 2,08 (1,60, 2,98).

Tabell 3. Perifer arteriell tonometri-resultater.

| | Median | 25- og 75-percentil |
|----------------------------------|---------------|----------------------------|
| Nullprøve (PAT1) | 2,08 | 1,60 – 2,98 |
| Dagen etter nattevakt (PAT2) | 1,64* | 1,39 – 2,19 |
| 3-5 dager etter nattevakt (PAT3) | 1,77 | 1,60 – 2,71 |

*p<0.05 vs. nullprøve



Det er en signifikant forskjell mellom PAT1 og PAT2 (p=0,041), det vil si at RH-PAT-ratio er signifikant redusert morgenen etter nattevakt. Det er ikke signifikant forskjell mellom PAT2 og PAT3 eller mellom PAT1 og PAT3. Imidlertid tenderer medianverdien for PAT 3-5 dager etter nattevakt til å være lavere enn nullverdien.

Vekt og systolisk blodtrykk var begge inverst relatert til PAT2 (henholdsvis r=-0,606, p=0,037 og r=-0,621, p=0,031). En tendens til assosiasjon mellom PAT2 og BMI og diastolisk blodtrykk ble også observert, men disse sammenhengene var ikke statistisk signifikante (henholdsvis r=-0,480, p=0,114 og r=-0,555, p=0,061). Det ble ikke påvist korrelasjon mellom PAT2 og andre variabler som antall timer søvn i løpet av vekten,

selvopplevd stressnivå eller arbeidsmengde i form av antall nye pasienter og antall alvorlig syke pasienter. Vi påviste heller ingen korrelasjon mellom mengde inntatt koffein eller nikotin og PAT2. Imidlertid fant vi en korrelasjon mellom få timer søvn og høyt antall alvorlig syke pasienter ($r=0,713$, $p=0,009$) og mellom høyt selvopplevd stressnivå og høyt antall alvorlig syke pasienter ($r=0,602$, $p=0,038$). Som et bifunn fant vi også en korrelasjon mellom antall priser snus og hvor mye kaffe og cola personene har drukket ($r=0,614$, $p=0,045$).

Det var ingen korrelasjoner mellom de ulike variablene og PAT1 (nullprøven) eller PAT3.

Diskusjon

PAT-resultatene

I denne studien har vi sett på hvordan nattevaktsarbeid påvirker endotelfunksjon. Resultatene viste signifikant redusert endotelfunksjon morgenen etter to påfølgende nattevakter. Dette er i tråd med tidligere studier på dette området (33,34). Endotelfunksjonen tenderte til å være lavere enn basalprøven også etter 3-5 dager, men denne reduksjonen var ikke signifikant, noe som kan skyldes det beskjedne antall pasienter (se tabell 3).

Disse funnene kan tyde på at nattevaktsarbeid fører til en forbigående nedsettelse av endotelfunksjon som normaliseres i løpet av de nærmeste dagene. Det er kjent at nattevaktsarbeid gir en økt risiko for hjerte-karsykdom. Dersom effekten på endotelet er mer vedvarende, kan dette være med på å forklare denne risikoen. Selv om vi ikke har påvist en slik vedvarende effekt, kan vi ikke med sikkerhet utelukke at det er tilfelle. Dersom endoteldysfunksjonen reverseres totalt i løpet av dagene etter nattevakten, burde det har vært en signifikant forskjell mellom prøven morgenen etter nattevakt og prøven 3-5 dager senere (tilsvarende forskjellen mellom nullprøven og prøven rett etter nattevakt). Det er mulig at hvis materialet og dermed studiens statistiske styrke hadde vært større, ville man sett en mer tydelig tendens enten mot normalisering eller mot en vedvarende lav PAT-verdi i dagene etter nattevakt.

Korrelasjoner/variabler

Systolisk blodtrykk var signifikant inverst korrelert med PAT-verdien morgenen etter nattevakt. Samtidig var det en tendens til at dette også gjaldt diastolisk blodtrykk selv om det ikke var signifikant. Disse funnene er i tråd med tidligere studier som har vist redusert endotelfunksjon hos pasienter med høyt blodtrykk. Det var ingen korrelasjon mellom nullprøven og blodtrykk, noe som kan tyde på at den uheldige effekten av nattevaktsarbeid på endotelfunksjon i alle fall delvis medieres via en økning i blodtrykk. Imidlertid var det ingen signifikant forskjell mellom blodtrykket målt ved nullprøven og rett etter nattevakt.

Det viste seg at høy vekt var signifikant korrelert med lav PAT-verdi morgenen etter nattevakt. Det var også en tendens til at høy BMI er korrelert med lav PAT-verdi. Høy vekt var imidlertid ikke korrelert med PAT1, det vil si at personer med høy vekt hadde normal nullprøve. Både høy vekt og høyt blodtrykk er veletablerte risikofaktorer for hjerte-/karsykdom. Det er derfor ikke overraskende at det også påvirker PAT-målingene. Våre funn kan imidlertid tyde på at nattevaktsarbeid er særlig uheldig for endotelfunksjonen for individer med overvekt og høyt blodtrykk.

Det ble ikke påvist noen forskjell i PAT-verdi mellom kjønnene. I vårt materiale er det heller ingen forskjell relatert til alder. Det kan virke overraskende at alderen ikke har noe å si for endotelfunksjonen i og med at det er kjent at denne blir dårligere når man blir eldre. Personene vi testet var imidlertid mellom 25 og 38 år, og er således i denne sammenheng en ung gruppe. Det var nettopp et poeng for oss å ha en så homogen gruppe som mulig, slik at vi kunne isolere effekten av søvndeprivasjon.

Ingen av de øvrige variablene var korrelert med redusert PAT-verdi. Dette gjelder altså inntak av koffein og nikotin, antall timer søvn i løpet av vaken og stressnivå på vaken. Imidlertid fant vi at dersom en hadde ansvar for mange alvorlig syke pasienter i løpet av vaken, sov man mindre og opplevde vaken som mer stressende. Dette virker logisk i og med at flere pasienter fører til større arbeidsbelastning. At man ikke ser noen sammenheng mellom verken

selvopplevd stressnivå eller objektivt målt arbeidsbelastning og dårlig PAT-verdi etter vekten, kan tyde på at den nedsatte PAT-verdien faktisk skyldes søvndeprivasjonen i seg selv og ikke psykologisk eller fysisk stress. På den annen side fant vi heller ingen korrelasjon mellom antall timer søvn på vekten og PAT-verdi, noe som gjør at vi ikke kan konkludere med at den reduserte verdien skyldes søvnmangel. Igjen er materialet for lite til å kunne si noe med sikkerhet vedrørende de negative funn.

Svakheter ved studien

Den største svakheten ved denne studien er som tidligere nevnt størrelsen på materialet. Det begrensede materialet gjør det vanskelig å trekke noen sikre konklusjoner. At vi likevel har fått noen signifikante resultater i tillegg til at vi ser noen tendenser, gjør det svært aktuelt og interessant å utvide prosjektet.

Det viste seg under forsøksperioden at det var noe vanskelig å oppnå helt like betingelser ved alle målingene. Etter nattevakt hadde forsøkspersonen vært inne i romtemperatur i flere timer og kom til forsøkslaboratoriet i god tid. Ved måling av nullprøven og prøven 3-5 dager etterpå, kom personen utenfra. Dette foregikk blant annet om vinteren, og personen hadde ikke samme mulighet til å akklimatisere seg i lengre tid.

Videre er det vanskelig å korrigere fullstendig for alt som kan tenkes å påvirke endotelfunksjonen. Disse forsøkene er gjort på mennesker i deres arbeidshverdag, og det er begrenset hvilke restriksjoner man kan pålegge dem. For eksempel hadde det vært mer ideelt hvis ingen inntok koffein eller nikotin, og at ingen sov i løpet av vekten. Dette ville imidlertid vært umulig å gjennomføre. Det er heller ikke tatt hensyn til hvor erfarne legene er. Man kan tenke seg at mer erfarne leger opplever noen situasjoner mindre stressende enn yngre kolleger.

Det er også tatt blodprøver i forbindelse med forsøkene. Disse har ikke blitt analysert for denne pilotstudien, men skal analyseres når hovedstudien avsluttes. Dette kan bidra til å bedre forstå bakenforliggende mekanismer for endoteldysfunksjonen som måles med Endo-PAT.

Erfaringer fra pilotstudien

Ved planlegging og oppstart av en studie kan det dukke opp uforutsette vanskeligheter. En pilotstudie er nyttig for å oppdage og identifisere slike problemer på et tidlig tidspunkt så man kan få en bedre kvalitet på hovedstudien. Blant annet var det nødvendig å endre studiedesignet i forhold til hva man opprinnelig hadde tenkt fordi kapasiteten på laboratoriet viste seg å være en begrensende faktor. I utgangspunktet skulle man gjøre 4 målinger per forsøksperson for å følge utviklingen av endotelfunksjonen tettere over tid etter nattevakt. Men fordi det bare er ett Endo-PAT-apparat til disposisjon, får man bare gjort et forsøk daglig siden det må gjøres tidlig om morgenen og til samme tid ved hver måling for å få sammenlignbare resultater. Dermed måtte man redusere til tre målinger for å få gjennomført studien innenfor et akseptabelt tidsrom. I tillegg har legene en komplisert vaktplan som studiedesignet måtte tilpasses slik at det var praktisk mulig å gjennomføre målingene og at belastningen ved å delta i studien ikke ble for stor.

Rekrutteringen av forsøkspersoner var et annet punkt som forsinket oppstarten av studien. Det å delta i studien er en ekstra belastning i en travel sykehushverdag, og det viste seg nødvendig å involvere en assistentlege ved den aktuelle avdelingen for å hjelpe oss med å spre interesse blant legene og bidra til rekrutteringen.

Under forberedelsen til gjennomføringen av forsøkene var det nødvendig å planlegge grundig hvordan man skulle gi relevant informasjon til forsøkspersonene samt løse praktiske problemer med utstyr og målinger. I oppstartfasen hadde vi opplæring i bruk av Endo-PAT med en representant fra produsenten i Israel siden dette utstyret var nytt og ingen ved sykehuset hadde erfaringer med det.

Konklusjon

PAT-ratioen er signifikant redusert morgenen etter nattevakt. Den er ikke signifikant redusert 3-5 dager senere, men dette kan skyldes det relativt lave antall forsøkspersoner. Høy vekt og høyt blodtrykk er inverst korrelert med PAT-verdien morgenen etter nattevakt.

Vi kan altså ikke med sikkerhet si om det er en vedvarende dysfunksjon av endotelet etter nattevakt. Dette håper man å kunne få et svar på når hovedstudien avsluttes. Da kan man kanskje også få vist signifikante sammenhenger der denne pilotstudien kun har sett tendenser.

Referanser

1. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. "Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy." *Circulation* 1999;99:2191-2217
2. Levick JR 2003 The endothelial cell. In: J. Rodney Levick, An introduction to cardiovascular physiology, 4th Ed. Arnold 2003; 131-146
3. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. "Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance" *Circulation* 2007 Mar 13;115(10):1285-95.
4. Furchgott RF, Zawadzki JV. "The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine". *Nature* 1980 Nov 27;228(5789):373-6.
5. Gattullo D, Pagliaro P, Marsh NA, Losano G. "New insight into nitric oxide and coronary circulation". *Life Sci.* 1999;65(21):2167-74.
6. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. "Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo". *Circulation* 1995 Mar 1;91(5):1314-9
7. Ross R, "Atherosclerosis - an inflammatory disease". *N Engl J Med.* 1999 Jan 14; 340(2):115-26
8. Kinlay S, Ganz P. "Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy." *Am J Cardiol.* 1997 Nov 6;80(9A):11I-16I
9. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. "Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level" *J Clin Invest.* 1994 Jan; 93(1):50-5.
10. Puranik R, Celermajer DS. "Smoking and endothelial function." *Prog Cardiovasc Dis.* 2003 May-Jun;45(6):443-58.
11. Walters JF, Hampton SM, Deanfield JE, Donald AE, Skene DJ, Ferns GA. "Circadian variation in endothelial function is attenuated in postmenopausal women." *Maturitas.* 2006 Jun 20;54(3):294-303.
12. Raitakari OT, Lai N, Griffiths K, McCredie R, Sullivan D, Celermajer DS. "Enhanced peripheral vasodilation in humans after a fatty meal." *J Am Coll Cardiol.* 2000 Aug;36(2):417-22.
13. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. "Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk." *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Feb 1;23(2):168-75.
14. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC et al. "Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease." *Circulation* 1990 Feb;81(2):491-7.
15. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. "Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction." *J Am Coll Cardiol.* 1994 Nov 15;24(6):1468-74.
16. Vogel RA, Coretti MC. "Estrogens, progestins, and heart disease: can endothelial function divine the benefit?" *Circulation* 1998 Apr 7;97(13):1223-6.
17. Black PH, Garbutt LD. "Stress inflammation and cardiovascular disease." *J Psychosom Res* 2002 Jan;52(1):1-23.
18. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M et al. "Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans." *Circulation* 2000 Nov 14;102(20):2473-8.

19. Harris CW, Edwards JL, Baruch A, Riley WA, Pusser BE, Rejeski WJ et al. "Effects of mental stress on brachial artery flow-mediated vasodilation in healthy normal individuals." *Am Heart J* 2000 Mar;139(3):405-11.
20. Spieker LE, Hurlimann D, Suschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S et al. "Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors" *Circulation* 2002 Jun 18;105(24):2817-20.
21. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Spieker FE et al. "Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women." *Circulation* 1995 Dec 1;92(11):3178-82.
22. Scott AJ. "Shift work and health." *Prim Care* 2000 Dec;27(4):1057-79.
23. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgeakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J et al. "Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults." *Circulation* 1993 Nov;88(5Pt1):2149-55.
24. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A. "Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilation in healthy young adults." *N Engl J Med*. 1996 Jan 18;334(3):150-4.
25. Neunteufl T, Heher S, Kostner K, Mitulvic G, Lehr S, Khoschsorur G, et al. "Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers." *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 16;39(2):251-6.
26. Papamichael CM, Aznaouridis KA, Karatzis KN, Karatznis KN, Stametelopoulos KS, Vamvakou G et al. "Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine." *Clin Sci (Lond)*. 2005 Jul;109(1):55-66.
27. Costa F, Sulur P, Angel M, Cavallente J, Haile V, Christman B et al. "Intravascular source of adenosine during forearm ischemia in humans: implications for reactive hyperemia." *Hypertension* 1999 Jun;33(6):1453-7.
28. Duffy SJ, Keaney JF Jr, Holbrook M, Gokce N, Swedloff PL, Frei B et al. "Short-and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease." *Circulation* 2001 Jul 10;104(2):151-6.
29. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. "The role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans." *J Appl Physiol* 2006 Aug;101(2):545-8.
30. Hasdai D, Lerman LO, Lerman A. "The assessment of endothelial function in the cardiac catheterization laboratory in patients with risk factors for atherosclerotic coronary artery disease." *Herz* 1999; 24(7): 544-7.
31. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. "Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia." *J Am Coll Cardiol* 2004 Dec 7;44(11):2137-41.
32. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP et al. "Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude." *Am Heart J* 2003 Jul;146(1):168-74.
33. Amir O, Alroy S, Schliamser JE, Asmir I, Shiran A, Flugelman MY et al. "Brachial artery endothelial function in residents and fellows working night shifts." *Am J Cardiol* 2004 Apr 1;93(7):947-9.
34. Garcia-Fernandez R, Garcia Perez-Velasco J, Milian AC, Peix Gonzalez A, Garcia-Barreto D. "Endothelial dysfunction in cardiologists after 24 hours on call." *Rev Esp Cardiol* 2002 Nov;55(11):1202-4.

SPØRRESKJEMA MORGENEN ETTER NATTEVAKT

1. LØPENUMMER
2. KJØNN:
3. ALDER:
4. DATO:
5. KLOKKESLETT:
6. AVDELING:

7. ARBEIDSBELASTNING I LØPET AV VAKTEN:

A Hvor mange nye pasienter har du tatt i mot i løpet av vekten?
Hvor mange av disse vil du karakterisere som alvorlig syke?

B Hvor mange gjenopplivninger har du gjennomført i løpet av vekten?

C Hvor mange ganger ble du tilkalt fra post for å se på alvorlig syke pasienter?

8. HVOR MANGE ENHETER KOFFEINHOLDIG DRIKKE HAR DU DRUKKET I LØPET AV VAKTEN?

Antall kopper (à 2 dl) kaffe:

Antall kopper (à 2 dl) te:

Antall flasker (à 0,5 l) cola/pepsi, cola/pepsi light:

Antall enheter andre koffeindrikker: Spesifiser type og mengde per enhet:

NÅR DRAKK DU DEN SISTE ENHETEN? Kl:

9. HAR DU RØKT I LØPET AV VAKTEN?

Ja Nei

Hvis ja, hvor mange sigaretter?

Når røykte du den siste sigaretten?

10. HAR DU BRUKT SNUS I LØPET AV VAKTEN?

Ja Nei

Hvis ja, hvor mange priser?

Når brukte du snus siste gang?

11. HVOR MANGE TIMER HAR DU SOVET I NATT?

12. HVOR MANGE TIMER SOV DU NATTEN FØR VAKTEN?

13. HVOR STRESSENDE SYNES DU SELV AT VAKTEN VAR? KRYSS AV PÅ LINJEN.

0: Den minst stressende vakt du har opplevd

10: Den mest stressende vakt du har opplevd

0

10

14. HVOR STRESSENDE OPPFATTER DU DIN EGEN LIVSSITUASJON FOR TIDEN? (Har du for eksempel opplevd dødsfall i nær familie eller omgangskrets, samlivsbrudd, depresjon, nyfødte tvillinger eller andre hendelser i den siste tiden?) **KRYSS AV PÅ LINJEN.**

0: Den minst stressende periode i ditt voksne liv

10: Den mest stressende periode til nå i ditt voksne liv

0

10

15. HVOR STRESSET FØLTE DU DEG FØR DU GIKK PÅ VAKT? KRYSS AV PÅ LINJEN.

0: Overhodet ikke stresset

10: Mer stresset enn noensinne før en vakt

0

10
